调查报告

# 女性高危型人乳头瘤病毒感染2501例调查

陈静娜,陈丽丹,张卫云,杨永泉,唐荣芝,孙朝晖,李林海
广州军区广州总医院检验科,广东 广州 510010

**摘要:目的** 了解广州地区2013年和2014年女性高危型HPV感染情况,对该地区宫颈癌的预防和疫苗的开发提供指导。**方法** 采用荧光PCR分型定性检测方法,对2501例来院就诊的女性患者或体检者宫颈分泌物中的13种高危型HPV特异性DNA核酸片段进行检测。**结果** 2013年和2014年高危型HPV总感染率分别为14.85%(146/983)、14.56%(221/1518),差异无统计学意义($\chi^2$=0.041,$P$=0.839)。各年内各年龄段感染率差异亦无统计学意义($\chi^2$=2.916,$P$=0.572;$\chi^2$=6.494,$P$=0.165)。2013年和2014年HPV亚型的总体构成比差异无统计学意义($\chi^2$=11.872,$P$=0.452),2013年各亚型感染频次构成比从高到低依次为HPV52、16、58、56、39、51、68、59、31、35、18、33、45型,而2014年为HPV52、16、58、68、18、51、56、39、31、33、59、35、45型。**结论** 广州地区女性高危型HPV感染率较高,各年龄段女性均应定期进行高危型HPV筛查,以预防和早期发现宫颈癌。开发新的多价疫苗或通用疫苗预防HPV感染,从而降低宫颈癌的发病率。

**关键词:**高危型HPV;广州地区;流行病学

## Epidemiological survey of high-risk human papillomavirus among 2501 woman

*CHEN Jingna, CHEN Lidan, ZHANG Weiyun, YANG Yongquan, Tang Rongzhi, SUN Zhaohui, LI Linhai*
*Department of Laboratory Medicine, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China*

**Abstract: Objective** To survey the prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) in woman in Guangzhou during the period from 2013 to 2014. **Methods** A total of 2501 women in Guangzhou seeking medical attention in our hospital underwent high-risk HPV genotype screening of cervical specimens using real-time PCR. **Results** The prevalence of high-risk HPV infection among the women was 14.85% (146/983) in the year 2013, similar to the rate of 14.56% (221/1518) in 2014 ($\chi^2$=0.041, $P$=0.839); no significant differences were found in the high-risk HPV infection rates between different age groups in either 2013 ($\chi^2$=2.916, $P$=0.572) or 2014 ($\chi^2$=6.494, $P$=0.165). The constituent ratio of the 13 types of high-risk HPV showed no significant difference between 2013 and 2014 ($\chi^2$=11.872, $P$=0.452). The 13 HPV genotypes detected, listed in a descending order of the constituent ratios, included HPV-52, -16, -58, -56, -39, -51, -68, -59, -31, -35, -18, -33 and -45 in 2013, and were HPV-52, -16, -58, -68, -18, -51, -56, -39, -31, -33, -59, -35 and-45 in 2014. **Conclusion** We report a high prevalence of high-risk HPV among women in Guangzhou, which suggests the necessity of screening for high-risk HPV-DNA among women at all ages for prevention and early detection of cervical cancer.

**Key words:** high-risk human papillomavirus; Guangzhou; epidemiology

中国每年新发宫颈癌患者75 000人,另有40 000人死于宫颈癌[1]。研究表明,高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续感染是引起宫颈癌的主要致病因子[2-4]。高危型HPV主要包括16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66型[5-6]。通过定期进行高危型HPV筛查,有助于预防和早期发现宫颈癌,减少宫颈癌的发病率和死亡率[7]。

现有的2003年~2012年广州地区的女性高危型HPV的感染情况的相关报道,由于研究对象和检测方法的不同导致这十年的高危型感染状况、型别分布情况存在很大的差异,即便同一年份的高危型HPV的感染情况也存在差异[8-13]。通过采用同种检测方法对不同年份的高危型HPV感染情况进行比较,有利于观察广州地区的女性高危型HPV的变化情况。为了更好地了解近两年广州市各年龄段女性高危型HPV的感染状况、型别分布情况,以便对该地区宫颈癌的预防提供指导,本文对2013年和2014年来院就诊的女性患者或体检者宫颈分泌物中的13种高危型HPV特异性DNA核酸片段分型定性检测结果进行了回顾性分析。

**收稿日期:**2015-05-22
**基金项目:**广州市健康医疗协同创新重大专项(201400000004-1)
**作者简介:**陈静娜,在读硕士研究生,E-mail: yxchenjingna@163.com
**通信作者:**李林海,主任技师,教授,硕士生导师,电话:020-88653460,E-mail: mature303@126.com

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2013年1月1日~2014年12月31日在广州军区广

州总医院进行宫颈分泌物高危型HPV分型检测的门诊、住院的女性患者及体检者，共2501例，年龄18~82(41.14±9.091)岁。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 女性生殖道用无菌生理盐水棉球洗去宫颈外分泌物，再用无菌棉拭子插入宫颈内，停5s后旋动棉拭子采取宫颈分泌物，将棉拭子置入无菌试管内，密闭送检。

1.2.2 试剂与仪器 高危型HPV分型核酸测定试剂盒(荧光PCR法，上海之江生物科技股份有限公司)，LightCycler® 480实时荧光定量PCR仪(罗氏公司)。

1.2.3 高危型HPV分型检测

1.2.3.1 样本及对照品反应模板制备 标本试管中加入1 mL无菌生理盐水，充分振荡混匀，吸液体至1.5 mL离心管中，13 000 r/min离心5 min。吸弃上清，加入1 mL无菌生理盐水，充分振荡混匀，13 000 r/min离心5 min。吸弃上清，沉淀加入100 μL核酸提取液，振荡混匀，金属浴100 ℃ 10 min。13 000 r/min离心5 min，取上清4 μL作为PCR反应模板。阴阳性对照品各取100 μL于1.5 mL离心管中，分别加入核酸提取液100 μL，充分混匀，金属浴100 ℃ 10 min。13 000 r/min离心5 min，取上清4 μL作为PCR反应模板。

1.2.3.2 试剂配制及加样 取8种配制好的PCR反应液36 μL于PCR反应板中，加入4 μL的样本及对照品PCR反应模板。

1.2.3.3 PCR扩增 反应板置于荧光定量PCR仪，循环参数94 ℃×10 min；93 ℃×10 s→62 ℃×31 s，循环40次，单点荧光检测在62 ℃，反应体系40 μL。荧光通道检测选择：选用FAM和VIC通道。

1.2.3.4 质量控制 基线调整取6~15个循环的荧光信号，阈值设定原则以阈值线刚好超过阴性对照品检测荧光曲线的最高点。阴性对照品检测结果应为：FAM、VIC通道Cq均无显示，阳性对照品检测结果应为：Cq显示≤35，否则无效。

1.2.3.5 结果判断 当8种检测混合液FAM、VIC通道Cq均无显示，检测样本判定为阴性；如Cq在38~40之间，需重复测定，如仍在38~40之间，且扩增曲线呈典型的S型，则判断为阳性，若非典型S型曲线，则判为阴性。按表1进行结果判断。

表1 高危型HPV分型结果判断依据

Tab.1 Guidelines for determining genotypes of high-risk HPV

| Tube | HPV PCR Mix for reaction | FAM channel: Cq value≤38, semi-log amplification curve | VIC channel: Cq value≤38, semi-log amplification curve |
|---|---|---|---|
| 1 | HPV16, HPV56 | HPV 16 | HPV 56 |
| 2 | HPV18, HPV45 | HPV 18 | HPV 45 |
| 3 | HPV35, HPV59 | HPV 35 | HPV 59 |
| 4 | HPV39, HPV51 | HPV 39 | HPV 51 |
| 5 | HPV58, HPV52 | HPV 58 | HPV 52 |
| 6 | HPV31 | HPV 31 | – |
| 7 | HPV33 | HPV 33 | – |
| 8 | HPV68 | HPV 68 | – |

1.2.4 统计学分析 采用SPSS 16.0软件进行数据处理，各年份高危型HPV感染率、各年龄组高危型HPV感染率以及高危型HPV亚型构成比都用行×列表资料的$\chi^2$检验，$P$<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2013年和2014年高危型HPV阳性率

2013年和2014年的体检组、门诊住院组和体检组+门诊住院组的高危型HPV的阳性率差异均无统计学意义(表2)。

2.2 各年龄组高危型HPV感染率

2013年的983例女性宫颈分泌物标本中，检出高危型HPV 146例。按年龄分为5个年龄组，<30岁组检出10例，阳性率12.05%；30~岁组检出48例，阳性率为14.33%；40~岁组检出68例，阳性率为16.83%；50~岁组检出15例，阳性率为11.63%；60岁以上组检出5例，阳性率为15.63%。2014年的1518例女性宫颈分泌物标本中，检出高危型HPV 221例。<30岁组检出21例，阳性率15.33%；30~岁组检出87例，阳性率为15.73%；40~岁组检出77例，阳性率为13.34%；50~岁组检出22例，阳性率为11.52%；60岁以上组检出14例，阳性率为23.33%。2013年、2014年的各年龄组高危型HPV阳性率差异无统计学意义(表3)。

2.3 高危型HPV亚型构成比

共检出13种亚型，分别为16型，18型，31型，33型，35型，39型，45型，51型，52型，56型，58型，59型，68

表2 2013年和2014年体检组、门诊住院组的高危型HPV检出情况

Tab.2 Infection rate of high-risk HPV among different groups in 2013 and 2014 [n(%)]

| Year | Healthy volunteers | | | Outpatients and Inpatients | | | Healthy volunteers and Outpatients and Inpatients | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Positve | Negative | Infection rate (%) | Positive | Negative | Infection rate (%) | Positive | Negative | Infection rate (%) |
| 2013 | 55 | 557 | 8.98 | 91 | 280 | 24.53 | 146 | 837 | 14.85 |
| 2014 | 68 | 664 | 9.29[a] | 153 | 633 | 19.47[b] | 221 | 1297 | 14.56[c] |
| Total | 123 | 1221 | 9.15 | 244 | 913 | 21.09 | 367 | 2134 | 14.67 |

a: $\chi^2$=0.037, *P*=0.848, *vs* 2013; b: $\chi^2$=3.882, *P*=0.49, *vs* 2013; c: $\chi^2$=0.041, *P*=0.839, *vs* 2013.

表3 2013年和2014年各年龄组女性高危型HPV感染情况

Tab.3 Age-specific high-risk HPV infection rate in 2013 and 2014 [n(%)]

| Age group (year) | 2013 | | | | 2014 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Total | Positive | Negative | Infection rate (%) | Total | Positive | Negative | Infection rate (%) |
| <30 | 83 | 10 | 73 | 12.05 | 137 | 21 | 116 | 15.33 |
| 30- | 335 | 48 | 287 | 14.33 | 553 | 87 | 466 | 15.73 |
| 40- | 404 | 68 | 336 | 16.83 | 577 | 77 | 500 | 13.34 |
| 50- | 129 | 15 | 114 | 11.63 | 191 | 22 | 169 | 11.52 |
| 60- | 32 | 5 | 27 | 15.63 | 60 | 14 | 46 | 23.33 |
| Total | 983 | 146 | 837 | 14.85 | 1518 | 221 | 1297 | 14.56 |

Infection rate in 2013: $\chi^2$=2.916, *P*=0.572; infection rate in 2014: $\chi^2$=6.494, *P*=0.165.

型。2013年的146例阳性标本中，单一型别感染103例，二重感染39例，三重感染4例，检出频次为193，各亚型构成比从高到低排列依次为HPV52 18.13%，HPV16 17.10%，HPV58 15.54%，HPV56 8.29%，HPV39 7.77%，HPV51 6.73%，HPV68 5.70%，HPV59 5.18%，HPV31 4.15%，HPV35 4.15%，HPV18 3.11%，HPV33 2.59%，HPV45 1.55%。2014年的221例HPV阳性标本中，单一型别感染183例，二重感染32例，三重感染6例，检出频次为265，各亚型构成比从高到低排列依次为HPV52 22.26%，HPV16 16.23%，HPV58 16.23%，HPV68 8.30%，HPV18 6.79%，HPV51 6.42%，HPV56 6.04%，HPV39 4.15%，HPV31 3.77%，HPV33 3.40%，HPV59 2.64%，HPV35 2.26%，HPV45，1.51%。2013年和2014年高危性HPV亚型的总体构成比差异无统计学意义(表4)。

## 3 讨论

通过对2013年和2014年的女性宫颈分泌物标本进行13种高危型HPV亚型(16，18，31，33，35，39，45，51，52，56，58，59，68)检测，结果显示这两年广州地区女性高危型HPV总感染率分别为14.85%和14.56%，表明广州地区女性高危型HPV感染率仍比较高，但两年的感染率在体检组、门诊住院组和体检+门诊住院组间均无变化。Jing等[14]报道广东地区HPV感染率为7.3%，林盈等[15]报道深圳龙岗地区高危型HPV感染率为15.9%，黄玉芳等[16]报道厦门地区高危型HPV感染率为16.01%，钱慧珍等[17]报道大连地区高危型HPV感染率为13.73%。可能由于研究的地区、人群、检测的亚型数量以及检测方法不同，与其他地区已报道的高危型HPV感染率比较，我们的结果存在一定差异。另外，我院2014年的标本量比2013年的标本量多1/3，侧面反映了本地区医患双方对宫颈癌预防和早期诊断的认识和自觉进行HPV筛查的意识明显提高。

受检者年龄主要分布于30~50岁，该年龄段的受检者占受检总人数的1/3以上，可见该年龄段的女性自我保健意识比较强。虽然30岁以下和50岁以上的患者数量较少，有可能导致感染率相对偏高。但从最终的数据分析结果看，2013年和2014年各年龄段女性高危型HPV感染率并无明显差异，因此建议更多30岁以下和50岁以上的女性也应自觉进行高危型HPV筛查。

2013年和2014的高危型HPV的感染以单一型别感染为主，分别占53.37%和69.06%。多重感染仅检出二重感染和三重感染，未检出四重感染以上的多重感染。目前，大多数女性在一生的某个阶段感染过HPV。大部分的HPV感染是无任何症状并且在6~18月能够被自身免疫系统清除。仅少数女性会持续感染HPV并经过一段潜伏期后发展为宫颈上皮内瘤变[18]。相对于单一型别感染，多重感染的女性者更易发展为宫颈上皮内瘤变2级及高度鳞状上皮内病变[19-21]。

Muñoz等[6]报道全球90%的女性宫颈癌患者中检出的HPV亚型的排序依次为HPV16、HPV18、HPV45、HPV31、HPV33、HPV52、HPV58、HPV35。其中HPV16、

表4 2013年和2014年阳性标本中13种高危型HPV亚型构成比的比较

Tab.4 Constituent ratio of the 13 high-risk HPV genotypes in the specimens with positive test results [$n$(%)]

| HPV type | 2013 | | | | 2014 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Single infection | Dual infection | Triple infection | Total | Single infection | Dual infection | Triple infection | Total |
| HPV52 | 21 (10.88) | 13 (6.74) | 1 (0.52) | 35 (18.13) | 47 (17.74) | 11 (4.15) | 1 (0.38) | 59▲ (22.26) |
| HPV16 | 15 (7.77) | 18 (9.33) | 0 (0.00) | 33 (17.10) | 32 (12.08) | 9 (3.40) | 2 (0.75) | 43▲ (16.23) |
| HPV58 | 21 (10.88) | 8 (4.15) | 1 (0.52) | 30 (15.54) | 36 (13.58) | 6 (2.26) | 1 (0.38) | 43▲ (16.23) |
| HPV68 | 4 (2.07) | 5 (2.59) | 2 (1.04) | 11 (5.70) | 9 (3.40) | 10 (3.77) | 3 (1.13) | 22▲ (8.30) |
| HPV18 | 4 (2.07) | 1 (0.52) | 1 (0.52) | 6 (3.11) | 16 (6.04) | 1 (0.38) | 1 (0.38) | 18▲ (6.79) |
| HPV51 | 6 (3.11) | 5 (2.59) | 2 (1.04) | 13 (6.74) | 11（4.15） | 4 (1.51) | 2 (0.75) | 17▲ (6.42) |
| HPV56 | 8 (4.15) | 8 (4.15) | 0 (0.00) | 16 (8.29) | 11（4.15） | 5 (1.89) | 0 (0) | 16▲ (6.04) |
| HPV39 | 5 (2.59) | 7 (3.63) | 3 (1.55) | 15 (7.77) | 3 (1.13) | 6 (2.26) | 2 (0.75) | 11▲ (4.15) |
| HPV31 | 6 (3.11) | 1 (0.52) | 1 (0.52) | 8 (4.15) | 3 (1.13) | 5 (1.89) | 2 (0.75) | 10▲ (3.77) |
| HPV33 | 5 (2.59) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 5 (2.59) | 5 (1.89) | 4 (1.51) | 0 (0) | 9▲ (3.40) |
| HPV59 | 5 (2.59) | 5 (2.59) | 0 (0.00) | 10 (5.18) | 4 (1.51) | 1 (0.38) | 2 (0.75) | 7▲ (2.64) |
| HPV35 | 2 (1.04) | 6 (3.11) | 0 (0.00) | 8 (4.15) | 3 (1.13) | 1 (0.38) | 2 (0.75) | 6▲ (2.26) |
| HPV45 | 1 (0.52) | 1 (0.52) | 1 (0.52) | 3 (1.55) | 3 (1.13) | 1 (0.38) | 0 (0) | 4▲ (1.51) |
| Total | 103 (53.37) | 78 (40.41) | 12 (6.22) | 193 (100.00) | 183 (69.06) | 64 (24.15) | 18 (6.79) | 265 (100.00) |

▲: $\chi^2$=11.872, $P$=0.452, *vs* 2013.

HPV18、HPV45、HPV 31占所有检出HPV亚型的80%[22]。Wu等[23]报道中国宫颈癌患者中最常见的型别是HPV16、HPV58、HPV33、HPV18、HPV6、HPV31。Jing等[14]报道广东地区的最常见的型别依次为HPV16、HPV52、HPV58、HPV18、HPV45。Shen等[24]报道河南地区的最常见型别依次是HPV16 、HPV52、HPV58、HPV33、HPV18、HPV6、HPV39。而我们的分析发现，2013年和2014年广州地区人群高危型HPV最常见的3种型别依次为HPV52、HPV16、HPV58型，占所有检出高危型HPV亚型的50%以上。这3个HPV型别虽也见于上述国内外报道中，但检出频率排序与他们又有所差异。目前的HPV疫苗主要是针对HPV16、HPV18、HPV6、HPV11，大量的研究表明注射疫苗可降低HPV16、HPV18导致的宫颈部感染，从而降低宫颈癌及宫颈癌前病变的发病率[25-26]。但由于疫苗只针对HPV16、HPV18、HPV6、HPV11，对于其他型别的HPV引起的感染未能够起到很好的预防作用。因此，结合本地区HPV亚型感染频率，开发新的多价疫苗或通用疫苗才能够更好的预防HPV感染，降低本地区宫颈癌的发病率。

综上，本研究分析了广州地区2013年和2014年女性高危型HPV的总感染率、各年龄段的感染率、各亚型的构成比，为宫颈癌的预防和疫苗的开发提供一定的指导。但由于本研究的对象来于同一家医院，仅能代表广州部分人群的的HPV感染情况。在后续的研究中，要加大样本数量，才能为广州地区的HPV感染现状提供更加可靠的理论依据。

## 参考文献：

[1] Arbyn M, Walker A, Meijer CJ. HPV-based cervical-cancer screening in China[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(12): 1112-3.

[2] Sundström K, Eloranta S, Sparén P, et al. Prospective study of human papillomavirus (HPV) types, HPV persistence, and risk of squamous cell carcinoma of the cervix [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(10): 2469-78.

[3] Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial [J]. BMJ, 2014, 348 (jan16 1): g130.

[4] Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(3, 2): S4-7.

[5] Cogliano V, Baan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(4): 204.

[6] Muñoz N, Castellsagué X, De González AB, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer[J]. Vaccine, 2006, 24(Suppl 3): S3/1-10.

[7] Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(5): 565-80.

[8] 薛耀华, 何雪葵, 张建明, 等. 高危型人乳头瘤病毒检测及其临床意义[J]. 广东医学, 2005(02): 178-9.

[9] 吴韶清, 廖 灿, 黄以宁, 等. 广州地区6493例女性生殖道人乳头状瘤病毒检测结果分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011(6): 453-6.

[10] 庚永基, 廖日房, 吴北湖, 等. 广州市妇女人乳头瘤病毒感染型别的检测[J]. 中国卫生检验杂志, 2013(15): 3072-4.

[11] 李发涛, 廖 灿, 李 焱, 等. 人乳头状瘤病毒感染妇女的年龄及其亚型分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014(17): 4345-7.

[12] Liu SS, Chan KY, Leung RC, et al. Prevalence and risk factors of human papillomavirus (HPV) infection in southern Chinese women-a population-based study[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19244.

[13] 林 丹, 蒋惠萍, 张 易, 等. 广州社区女性宫颈HPV感染相关因素调查[J]. 广东医学, 2013(16): 2563-5.

[14] Jing L, Zhong X, Zhong Z, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in Guangdong Province, China: a population-based survey of 78, 355 women[J]. Sex Transm Dis, 2014, 41(12): 732-8.

[15] 林 盈, 姜晓琦, 严 英. 深圳龙岗地区宫颈人乳头瘤病毒感染流行病学调查[J]. 中外医学研究, 2014(23): 68-9.

[16] 黄玉芳, 张 玲, 王厚照. 厦门地区女性人乳头瘤病毒感染状况调查[J]. 国际病毒学杂志, 2014, 21(4): 181-5.

[17] 钱慧珍, 范晓明, 张 君, 等. 大连地区女性人乳头瘤病毒感染状况及基因分型分布情况调查[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(z1): 29-31.

[18] Ghittoni R, Accardi R, Chiocca S, et al. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis [J]. Ecancermedicalscience, 2015, 9: 526.

[19] Dickson EL, Vogel RI, Geller MA, et al. Cervical cytology and multiple type HPV infection: a study of 8182 women ages 31-65[J]. Gynecol Oncol, 2014, 133(3): 405-8.

[20] Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A, et al. human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease[J]. J Infect Dis, 2011, 203(7): 910-20.

[21] Spinillo A, Gardella B, Roccio M, et al. Multiple human papillomavirus infection with or without type 16 and risk of cervical intraepithelial neoplasia among women with cervical cytological abnormalities[J]. Cancer Causes Control, 2014, 25(12): 1669-76.

[22] Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update [J]. Int J Cancer, 2007, 121(3): 621-32.

[23] Wu Y, Chen Y, Li L, et al. Associations of high-risk HPV types and viral load with cervical cancer in China[J]. J Clin Virol, 2006, 35 (3): 264-9.

[24] Shen Y, Gong JM, Li YQ, et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in women of Henan Province, China[J]. Clin Chim Acta, 2013, 415: 297-301.

[25] Mariani L, Vici P, Suligoi B, et al. Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review[J]. Adv Ther, 2015, 32(1): 10-30.

[26] 宋云焕, 周自广. 二价HPV疫苗预防宫颈癌及HPV相关感染的meta分析[J]. 山西医科大学学报, 2012, 43(5): 377-81.


（编辑：吴锦雅）

（上接1475页）


[17] Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007) J]. Brain Behav Immun, 2007, 21 (6): 736-45.

[18] Si Y, Bao H, Han L, et al. Dexmedetomidine protects against renal ischemia and reperfusion injury by inhibiting the JAK/STAT signaling activation[J]. J Transl Med, 2013, 11(1): 141.

[19] Lai YC, Tsai PS, Huang CJ. Effects of dexmedetomidine on regulating endotoxin-induced up-regulation of inflammatory molecules in murine macrophages[J]. J Surg Res, 2009, 154(2): 212-9.

[20] Hsing CH, Lin CF, So E, et al. α2-A adrenoceptor agonist demedetomidine protects septic acute kidney injury through increasing BMP-7 and inhibiting HDAC2 and HDAC5[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(10): F1443-53.

[21] Yang CL, Tsai PS, Huang CJ. Effects of dexmedctomidine on regulating pulmonary inflammation in a rat model of ventilator-induced lung injury[J]. Acta Anaesthesiol Taiwan, 2008, 46(4): 151-9.

[22] Tasdogan M, Memis D, Sut N, et al. Results of a pilot study on the effeetsof propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis[J]. J Clin Anesth, 2009, 21(6): 394-400.

[23] Eser O, Fidan H, Sahin O, et al. The influence of dexmedetomidine on ischemic rat hippocampus[J]. Brain Res, 2008, 1218(7): 250-6.

[24] Yoshitomi O, Cho S, Hara T, et al. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs[J]. Shock, 2012, 38(1): 92-7.

[25] Sahin T, Begeç Z, Toprak Hİ, et al. The effects of dexmedetomidine on liver ischemia-reperfusion injury in rats[J]. J Surg Res, 2013, 183(1): 385-90.

[26] Zhang XY, Liu ZM, Wen SH, et al. Dexmedetomidine administration before,but not after,ischemia attenuates intestinal injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats [J]. Anesthesiology, 2012, 116(5): 1035-46.


（编辑：吴锦雅）